

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

6 juillet 2021

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

1. Avis économique ECO-EFFI 459 : ENHERTU (DAIICHI SANKYO France SAS)

Mme PARIS.- Les rapporteurs sont Caroline et Jérôme.

Un Chef de Projet du SEESP.- Le premier dossier porte sur ENHERTU, sur l'indication des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement. C'est un dossier dont les rapporteurs sont Caroline Izambert et Jérôme. Nous aurons une pensée pour Jérôme, qui ne sera pas présent aujourd'hui et avec qui nous avons discuté, avec Caroline, sur les différentes modifications avant et après le groupe de travail économique.

Je vais commencer la première partie de cette présentation sur le contexte. Je donne quelques éléments rapides sur le contexte et les revendications. Il faut souligner tout d'abord qu'il s'agit d'une indication d'AMM conditionnelle, contrairement à l'AMM du deuxième dossier qui sera présenté. Cette AMM porte sur les patients atteints du cancer du sein HER2 et ayant été préalablement traités au moins par deux lignes de traitement anti-HER2. C'est un mécanisme de traitement qui combine à la fois l'action d'un anticorps monoclonal et du cytotoxique, le DXd.

C'est une primoinscription. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III. Le prix revendiqué est de [REDACTED] euros TTC pour un flacon de 100 milligrammes [REDACTED]

Concernant l'impact attendu, la population cible est de l'ordre de 2 000 patients par an, avec un chiffre d'affaires attendu de [REDACTED] d'euros. L'industriel mentionne une incidence sur l'organisation des soins et les pratiques professionnelles, sans documentation.

Je donne quelques éléments concernant la pathologie et la prise en charge. Force est de constater que le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez la femme. Selon les dernières données de l'INCa, on dénombre 58 459 nouveaux cas de cancer du sein en France en 2018. Au stade métastatique, les cancers du sein HER2 positifs représentent environ 20 % des cas de cancers du sein.

Je dis un petit mot sur l'altération moléculaire HER2, qui est associée à une agressivité accrue de la tumeur, à des taux de récives plus élevés, et à une augmentation de la mortalité.

Pour ce qui nous intéresse dans ce dossier, en troisième ligne de traitement post-KADCYLA, la médiane de survie est de 19 mois selon la cohorte UNICANCER/ESME.

Concernant la prise en charge du cancer du sein métastatique, je fais un petit rappel rapide. En première ligne, il y a l'association trastuzumab, pertuzumab et chimiothérapie par docétaxel ou paclitaxel, qui est le traitement standard.

En deuxième ligne, KADCYLA est l'option privilégiée aujourd'hui. KADCYLA a été auparavant instruit à la HAS pour deux indications.

Ensuite, le lapatinib, la capécitabine et le trastuzumab sont également des alternatives envisageables. En revanche, en troisième ligne et plus, il n'y a pas d'option thérapeutique standard. Il y a une hétérogénéité dans les traitements, aussi bien à l'échelle nationale qu'internationale.

Nous allons maintenant parler des sources de données intégrées, qui est un point central dans ce dossier, qui affecte par la suite l'analyse de l'extrapolation. Tout d'abord, il faut préciser, dans le cadre de ce dossier, que celui-ci se fonde sur un essai pivot. Cet essai pivot est un essai mono-bras de phase 2, non comparatif, ouvert et multicentrique, dont le critère principal est le pourcentage de réponse objective évalué par un comité indépendant, et qui était de l'ordre de 61 %.

Il faut aussi rappeler, ce qui est très important dans le cadre de la discussion des différentes conséquences de l'impact de ce choix de données sur la modélisation, qu'il s'agit d'un essai dont l'objectif initial était la détermination de la dose recommandée et la démonstration de l'efficacité en termes de réponse objective chez les patientes du traitement ENHERTU seul, mais avec des patientes qui ont été traitées auparavant par deux traitements anti-HER2, dont le KADCYLA.

Je donne quelques éléments concernant les critères secondaires pour cet essai mono-bras. Les critères secondaires sont la médiane de survie globale et la survie sans progression. La survie globale est de l'ordre de 24,6 mois. Elle correspond donc à 35,3 % des événements attendus. Il s'agit donc d'une immaturité très prononcée pour ce traitement. Concernant la tolérance, on note des événements graves, de l'ordre de 27 %, qui sont plus des événements de grades 3 et plus, dont la proportion est de 61 %. Il faut mentionner enfin, dans le cadre de ce rappel des résultats sur la tolérance, qu'il y a un risque de pneumopathie interstitielle potentiellement grave causée par ENHERTU.

Après avoir rappelé l'essai pivot, l'essai central de cette étude, il y a une chose très importante qui caractérise ce dossier et peut-être aussi des dossiers futurs qui portent sur des AMM conditionnelles et des études mono-bras. Il y a une approche qui consiste à combiner des données de l'essai mono-bras avec des données en vie réelle. Dans ce cas, l'industriel a utilisé les données de la cohorte UNICANCER/ESME, qui est une base de données française portant sur des données en vie réelle dans le cancer métastatique à partir de 18 centres depuis 2014.

Pour pouvoir extraire un comparateur, puisqu'il n'existe pas de standard en troisième ligne et plus, l'objectif était d'apparier des données à partir de cette cohorte avec les données de l'essai mono-bras DESTINY-BREAST 01. Dans ce cas, il y a tout le travail que l'on observe souvent dans

les approches par score de propension, avec les appariements des données. On essaie un peu de peaufiner les données de la cohorte pour pouvoir trouver des caractéristiques communes, puis on fait l'appariement selon une méthode d'appariement classique d'ajustement. Dans ce cadre, l'industriel a utilisé les covariables suivantes :

- la présence d'un traitement à base de pertuzumab ;
- le statut des récepteurs ;
- la présence de maladies viscérales ;
- le nombre de lignes de traitement antérieures avant le TDM-1, donc le KADCYLA.

Cet appariement de données constitue la première source de données sur les comparaisons indirectes d'efficacité.

Ensuite, une deuxième source de données a été utilisée. Il s'agit toujours d'une source de données de comparaison indirecte, qui se fonde sur les méthodes de comparaison indirecte qui sont utilisées aujourd'hui, appelées les MAIC, qui consistent à utiliser des données individuelles en les combinant avec les caractéristiques des données agrégées, avec un principe similaire à celui des méthodes d'appariement selon les scores de propension. Dans ce cas, la méthode de MAIC non ancorée a été utilisée parce que l'on a un seul bras. Les caractéristiques des patients de DESTINY-BREAST 01 ont été ajustées avec les covariables suivantes, qui sont à peu près similaires à celles des scores de propension :

- l'utilisation antérieure de pertuzumab ;
- le nombre de lignes de traitement avant TDM-1 ;
- le statut des récepteurs ;
- le statut de la maladie viscérale.

Nous avons donc une deuxième source de données sur les comparaisons indirectes qui a été utilisée dans l'analyse de référence parce qu'elle permet d'avoir un RDCR relativement plus conservateur et un ajustement de 184 sur 137. On gagne donc soi-disant un peu en termes de puissance. Cela a permis d'aboutir aux résultats très importants qui seront par la suite utilisés dans la modélisation, qui concernent les risques relatifs sur la survie sans progression et la survie globale.

Toutefois, la méthode de la MAIC non ancorée est une méthode qui est utilisée faute de mieux. Quand on utilise la méthode ancorée on a deux groupes, mais là nous n'avons qu'un seul groupe. Par conséquent, une des hypothèses les plus importantes, les plus contraignantes et exigeantes de cette méthode, suppose que tous les facteurs pronostiques et de modification sont connus.

Or, l'essai DESTINY-BREAST 01 se fonde sur des patients dont une caractéristique, en l'occurrence les métastases cérébrales, a été exclue. Dans la cohorte UNICANCER/ESME, on constate qu'il y a 34 % et 49 % des patients RH+/HER2 et RH-/HER2. Il y a donc des patients qui ont été en bonne santé dans l'essai DESTINY-BREAST 01, qui ont été appariés avec des patients qui sont en bonne santé. La question qui se pose donc ici est qu'il y a une incertitude majeure qui porte sur l'impact d'un biais de sélection induit par l'absence des facteurs pronostiques et de modification. En l'occurrence, le facteur qui a été soulevé également dans l'évaluation médicale est l'absence de métastases cérébrales sur l'estimation du risque relatif de la survie à partir de comparaisons indirectes. Voilà la synthèse concernant les comparaisons indirectes et les sources intégrées dans l'analyse de référence et dans les analyses de sensibilité.

Je donne maintenant quelques éléments pour l'analyse critique de l'efficacité. Les choix structurants d'une manière générale, à savoir l'objectif, le type d'analyse et la perspective, sont conformes. L'horizon temporel a été fixé par la HAS à 5 ans, pour plusieurs raisons. Il y a d'abord la raison de l'épuisement de la cohorte, avec des données d'immaturité trop prononcée, et avec les caractéristiques épidémiologiques de la maladie portant sur la pathologie.

Pour la population d'analyse, il y a un point très important. J'ai insisté, au début de la présentation, sur le fait que cela porte sur les patients qui ont échoué à deux traitements, dont le KADCYLA. Cela veut dire que l'on peut poser une question sur les patients qui n'ont pas pris le KADCYLA et qui ont échoué à 2 traitements anti-HER2, d'où la réserve portant sur la restriction de la population d'analyse par rapport à la population d'AMM et la demande de remboursement, avec l'absence d'intégration dans l'analyse de la sous-population ayant reçu au moins 2 traitements anti-HER2 autres que le trastuzumab emtansine, le KADCYLA.

Pour les comparateurs, comme je le disais tout à l'heure, des données en vie réelle ont été combinées avec des données comparables de l'essai DESTINY-BREAST 01 pour pouvoir choisir la population qui permet d'utiliser le comparateur. Ici, le comparateur, comme pour un dossier précédent, celui [REDACTED] porte sur un regroupement de plusieurs traitements sous forme d'un traitement composite appelé SoC. Nous allons utiliser le terme SoC par la suite.

Les traitements appartiennent à différentes classes, donc il y a une hétérogénéité en matière de traitements et en matière de classes de traitement, puisqu'il y a des chimiothérapies et des inhibiteurs de tyrosine kinase. Dans le cadre d'une réserve mineure, puisque cela a été déjà le choix fait auparavant, nous déplorons l'absence de discussion sur l'efficacité et la tolérance de traitements groupés.

En revanche, pour le comparateur, la critique principale est portée par une incertitude majeure que nous allons expliquer selon ce raisonnement séquentiel. Le comparateur potentiel et

concomitant dans la même indication, et non intégré, est le [REDACTED], [REDACTED]. La réalisation de différentes comparaisons deux à deux, c'est-à-dire avec plusieurs MAIC, ne permet pas d'analyser une frontière d'efficience intégrant les comparateurs SoC et TUKYSA. Ce raisonnement semble recevable parce que pour nous, dans notre analyse critique et les éléments qui ont été donnés par l'industriel, il y a une incertitude sur la faisabilité d'une comparaison indirecte robuste d'ENHERTU versus TUKYSA, pour la simple raison que les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas les mêmes. En l'occurrence, c'est ce que je disais tout à l'heure, les facteurs pronostiques et les facteurs de modification n'étaient pas les mêmes, ce qui affecte beaucoup la qualité et la robustesse d'une comparaison indirecte comme la MAIC.

Par ailleurs, il y a l'absence d'information sur le prix du TUKYSA en deuxième lieu, à titre secondaire. Il y a donc une incertitude majeure. Cette incertitude majeure illustre que le panier des comparateurs pertinents d'ENHERTU est réduit à un SoC, à un traitement composite hétérogène, dont les données de preuve n'ont pas été démontrées à l'aide d'un essai clinique randomisé, comme dans le cas du tucatinib. Il y a donc certainement un impact de l'absence de TUKYSA sur les résultats du modèle qui n'est pas quantifiable. Nous avons donc une part d'incertitude, une dimension d'incertitude qui n'est pas quantifiable, au même titre, par conséquent, que son impact.

La portée de l'analyse d'efficience d'ENHERTU est donc très limitée et très incertaine, et nous pouvons aussi ajouter un autre élément, qui est qu'il n'y a aucune mise en perspective, en termes de tolérance, pour ces traitements qui n'ont pas été proposés dans les comparaisons indirectes.

Je dis un petit mot concernant la structure du modèle, puis je passerai la parole à l'autre chef de projet pour la deuxième partie. Le modèle utilisé est un modèle classique à survie partitionnée, mais à 4 états. L'état de survie sans progression a été subdivisé en deux états, la survie sans progression sous traitements et hors traitement. On retrouve ensuite les états classiques que sont la survie post-progression et le décès, ce qui est plutôt observé dans la littérature classique dans les études en oncologie concernant la modélisation de la survie.

Par la suite, concernant la structure du modèle, la remarque la plus importante porte sur cet état de survie sans progression qui a été subdivisé en deux états. Il y a une distinction de deux états, avec la survie sans progression avec traitement et hors traitement. L'industriel justifie cela par les arrêts de traitement qui interviennent avant progression et les coûts de traitement non appliqués après arrêt de traitement et des scores différents. Cette justification ne nous semble pas satisfaisante. Nous trouvons que les arguments différenciant l'état de survie sans progression hors traitement de l'état survie de sans progression avec traitement ne sont pas étayés et ne sont

pas convaincants. En plus, même quand on revient à la diapositive précédente, on ne voit pas clairement comment l'industriel nous propose un calcul statistique d'une survie sans progression avant et après traitement, puisqu'il propose tout simplement un calcul classique de la survie sans progression, avec un modèle de survie partitionnée qui se fonde sur l'indépendance de la survie sans progression et la survie globale.

J'ai parlé des éléments qui ont entraîné la proposition d'une réserve importante. Par la suite, qu'en est-il de l'extrapolation du modèle, des utilités, des coûts ? L'autre chef de projet vous présente la deuxième partie.

Un Chef de Projet du SEESP.- Merci. Bonjour à tous. Conformément aux recommandations de Latimer, l'hypothèse des risques proportionnels a été testée pour trois critères cliniques, qui sont la survie sans progression, la survie globale et la durée de traitement. Pour la survie sans progression, on s'aperçoit à gauche que les courbes logarithmiques des risques cumulatifs sont monotones dans le temps, tandis que l'on s'aperçoit à droite que la valeur p du test de Schoenfeld sur les résidus est significative. Ce résultat est donc contradictoire avec la courbe de risque cumulatif. Pourtant, l'industriel conclut que l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée.

Cette contradiction est également retrouvée pour la survie globale, mais dans le sens inverse. C'est-à-dire que l'on s'aperçoit que les courbes logarithmiques cumulatives sont non monotones dans le temps, avec une valeur p non significative. Pourtant, encore une fois, l'industriel conclut que l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée. Cette incertitude est accentuée par le nombre d'événements faibles, comme mentionné par le chef de projet en début de présentation.

Il en est de même pour la durée de traitement, avec une hypothèse des risques proportionnels vérifiée selon l'industriel malgré cette contradiction retrouvée. L'industriel a ensuite étudié l'adéquation de différents modèles paramétriques sur la base des critères que vous connaissez, tels que les critères AIC, BIC et l'inspection visuelle. Ont été retenus en analyse de référence, pour extrapoler les données de survie d'ENHERTU, la fonction Weibull pour la survie globale et la fonction log-normale pour la survie sans progression et la durée de traitement. Bien que l'hypothèse des risques proportionnels ne soit pas respectée, l'industriel a appliqué un hazard ratio calculé à partir de la MAIC qui vous a été présentée.

L'industriel n'a pas proposé d'approche alternative, pourtant il était bien conscient que l'hypothèse des risques proportionnels n'était pas respectée. Selon lui, elle aurait généré une complexité supplémentaire et réduit la transparence et la flexibilité de la modélisation économique de la survie d'ENHERTU et des comparateurs, ainsi que la durée du traitement. Nous vous proposons une réserve majeure sur ce point.

Concernant l'estimation des scores d'utilité, aucune donnée de qualité de vie n'a été collectée dans l'essai DESTINY-BREAST 01. L'industriel a eu recours à des données de la littérature. La publication de Lloyd datant de 2006 a été retenue pour renseigner les scores d'utilité. Il s'agit d'une étude qui a été conduite aux États-Unis chez 100 patientes, reportant des valeurs d'utilité dans le cancer du sein métastatique selon une approche d'élicitation des préférences fondée sur le score EQ-5D-3L. Le score de l'état de santé « réponse au traitement » issu de la publication s'appliquerait, dans notre modèle, à l'état « survie sans progression sous traitement ». Le score associé à l'état « maladie stable sans toxicité » s'appliquerait à la survie sans progression hors traitement, et la progression de la maladie s'appliquerait à la survie post-progression.

Cependant, cette méthode présente des limites importantes. On ignore les traitements qui ont été renseignés dans cette publication. L'indication n'est pas spécifique à la ligne de traitement évaluée, qui est ici la troisième ligne, puisqu'ENHERTU arrive en troisième ligne de traitement. Cela a pour conséquence de générer une incertitude sur la transposabilité des estimations des scores d'utilité à la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Il en est de même concernant la transposabilité de la population de l'essai pivot, qui ne peut pas être vérifiée en l'absence de présentation des caractéristiques des patients. Ce qui est vraiment à retenir sur cette publication, c'est que l'on n'a pas d'élément descriptif sur les traitements utilisés et sur les caractéristiques des patients.

Enfin, le dernier point concerne le score d'utilité de la survie sans progression hors traitement du modèle, qui est issu du score de l'état « maladie stable sans toxicité ». Cela est contradictoire avec le modèle qui a été développé par l'industriel, puisque le passage de la survie sans progression sous traitement à la survie sans progression hors traitement se fait lorsque les patients arrêtent ENHERTU à cause de la survenue d'une toxicité qui serait inacceptable. Cela conduirait donc potentiellement à une surestimation du score d'utilité associé à cet état. Au vu de ces différents éléments, nous vous proposons une réserve importante.

Pour l'estimation des coûts, un graphique vous est présenté sur la répartition des coûts par bras de traitement. Aucun problème particulier n'a été identifié à ce niveau. À titre d'information, les coûts d'acquisition et d'administration d'ENHERTU représenteraient ■ % , versus ■ % pour les coûts d'administration des traitements du bras SoC.

Au vu de ces différentes analyses, le RDCR d'ENHERTU versus le standard of care est invalidé à cause de la réserve majeure portant sur l'absence de démonstration de l'hypothèse des risques proportionnels dans l'extrapolation de la survie. Cette invalidation est également justifiée et appuyée par une incertitude globale majeure entourant les différents choix structurants et les différentes méthodes utilisées par l'industriel. Pour rappel, différents points sont à l'origine de

cette incertitude, tel que l'appariement de l'essai mono-bras DESTINY-BREAST 01 avec les données d'ESME, qui est entaché d'un biais de sélection, complété d'une survie globale qui est immature. La population d'analyse ne couvre pas complètement le libellé d'AMM et la demande de remboursement, et l'estimation de la qualité de vie est entachée d'une incertitude importante.

Nous vous avons tout de même présenté à titre illustratif les analyses de sensibilité. Les principaux key drivers identifiés dans le diagramme de Tornado sont les scores d'utilité des trois états de santé, ce qui est finalement normal au vu de ce qui a été produit, et l'estimation de la survie pour le bras SoC.

Nous vous proposons une réserve importante sur les analyses de sensibilité par rapport à l'absence de prise en compte d'une potentielle corrélation entre la réponse au traitement et les scores d'utilité utilisés dans le modèle, puisque le score d'utilité semble conditionné à la réponse au traitement, selon la publication de Lloyd and al. qui a été fournie par l'industriel.

Passons désormais à l'analyse d'impact budgétaire. Un scénario sans ENHERTU est comparé à un scénario avec ENHERTU. TUKYSA, comparateur pertinent dans la même indication, n'est pas pris en compte dans le scénario avec ENHERTU. Pourtant, ici, l'industriel indique que les parts de marché retenues tiennent compte de l'entrée de TUKYSA dans le marché à partir de 2021 et du plan de développement d'ENHERTU, avec une phase 3 qui serait en cours.

Nous vous proposons deux réserves importantes sur les choix structurants :

- l'une sur l'impact de l'absence du comparateur concomitant, le TUKYSA, sur la robustesse des résultats de l'impact budgétaire, qui ici est non discuté ;
- l'une sur l'hypothèse d'évolution des parts de marché, qui est non étayée, et qui ne précise pas l'impact attendu de l'étude de phase 3 d'ENHERTU sur le rythme de sa diffusion sur le marché, ainsi que l'absence de précision sur la prise en compte de tucatinib et sur les parts de marché.

Il est vrai qu'ils avancent des hypothèses sans forcément en discuter, d'où la réserve importante qui a été émise.

Le modèle d'impact budgétaire étant fondé sur le modèle de l'efficience, et donc de facto sur les hypothèses d'extrapolation, une réserve majeure est émise par ricochet sur le modèle de l'impact budgétaire.

L'impact budgétaire, établi à environ [REDACTED] d'euros, est invalidé par la réserve majeure qui a été émise sur la structure du modèle. On constate, sur le diagramme de Tornado, que les principaux key drivers sont le prix d'ENHERTU et la population cible. Au vu de la réserve majeure, ce sont des indications vraiment à titre d'information.

Pour récapituler très rapidement le nombre de réserves, l'analyse de l'efficience regroupe 1 réserve majeure, 6 réserves importantes et 4 réserves mineures. Si besoin, nous pourrions revenir sur ces différentes réserves. L'étude d'impact budgétaire regroupe quant à elle 1 réserve majeure, 4 réserves importantes et 3 réserves mineures.

Nous pouvons désormais directement passer à la proposition de conclusion de l'avis, que je vais vous projeter tout de suite.

Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que :

- Les analyses économiques sont invalidées par la réserve majeure portant sur l'absence de démonstration de l'hypothèse des risques proportionnels dans l'extrapolation de la survie.
- Au-delà de cette limite majeure, une incertitude globale majeure caractérise les données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie et dont l'impact sur les résultats de santé demeure en grande partie non quantifiable :
 - les données d'efficacité d'ENHERTU sont issues d'un essai mono-bras et les approches utilisées pour appairer les données sont vraisemblablement affectées de biais de sélection liés à l'absence de facteurs pronostics et de modification dans cohorte appariant les données de l'essai mono-bras DESTINY-BREAST 01 avec les données en vie réelle de la cohorte UNICANCER/ESME ;
 - la survie globale est marquée par une immaturité très importante fondée sur 35 % des événements attendus. Ceci renforce la fragilité de ces données et leur impact sur la robustesse de l'estimation du gain relatif de survie du traitement et son extrapolation ;
 - l'absence de données de tolérance comparatives (a minima des données appariées) ne permet pas d'explorer convenablement l'impact des événements intercurrents ;
 - aucune donnée de qualité de vie n'a été colligée compte tenu de l'objectif de l'essai mono-bras utilisé dans l'évaluation économique ;
- La population d'analyse de l'évaluation économique proposée ne couvre pas complètement le libellé de l'AMM conditionnelle et la demande de remboursement. Dans l'étude de marché réalisée par l'industriel, 30 % des patientes n'ont pas été traitées par trastuzumab emtansine au cours des 2 premières lignes de traitement. Ce sont donc ces patientes, potentiellement, qui n'ont pas été intégrées dans l'évaluation économique.

- L'analyse d'impact budgétaire estimé par l'industriel est impactée par l'incertitude très forte sur la fragilité des données utilisées dans le dossier au même titre que les limites méthodologiques identifiées dans l'analyse de l'efficience. Cette estimation de l'impact budgétaire ne permet pas de fournir une estimation robuste des dépenses de santé de l'assurance maladie générées par l'introduction d'ENHERTU.

Concernant les données complémentaires, des données comparatives d'efficacité, de tolérance et des données de qualité de vie d'ENHERTU sont attendues. Voilà pour la conclusion.

Mme PARIS.- Merci. Si j'ai bien compris, Caroline Izambert est là et Jérôme n'est pas là. Je te donne la parole, Caroline.

Mme IZAMBERT.- Je ferai très rapide. Je remercie le service pour le travail très important sur un dossier qui posait pas mal de questions. Comme nous sommes sur un dispositif conditionnel, il était assez important de poser des jalons pour la suite. Néanmoins, le dossier souffre de multiples faiblesses, même si les choses se sont améliorées après les échanges avec l'industriel. En tant que représentante des usagers, je mettrais l'accent sur l'absence de données sur les effets indésirables et la tolérance, qui pose quand même beaucoup de questions sur une pathologie d'intérêt majeur qui touche de nombreuses femmes et qui est très regardée. On ne peut qu'être étonné que sur ce type de pathologie, l'industriel n'ait pas fourni des données très attendues et très scrutées. Je m'arrêterai là.

Mme PARIS.- C'est entendu, merci. Y a-t-il d'autres commentaires sur cet avis ?

M. ORVAIN.- Je veux bien commenter. Je suis complètement d'accord sur le fait que l'on peut mettre une réserve majeure sur ce dossier pour toutes les raisons qui ont été énoncées. [REDACTED]

Cela peut le faire en discutant, mais ce qui me gêne le plus, c'est que ce sont des comparaisons indirectes et nous voyons bien que ce ne sont pas les mêmes protocoles d'observation, et que sur la survie globale il y a un effet à 24 mois sans doute dû à un phénomène d'observation qui est mal contrôlé. Tout cela fait qu'effectivement, cela pose beaucoup de doutes sur les données et que l'on ne peut pas les extrapoler comme cela, sans inquiétude.

Je veux bien revenir un peu sur le test de Schoenfeld. Ce n'est peut-être pas celui-là qui est mis dans le rapport. Peut-être que les chefs de projet pourront me donner plus d'explications, mais dans le test de Schoenfeld, on essaie de faire passer le modèle et on obtient des résidus du

modèle. Normalement, si le modèle explique bien les données, on a une courbe qui doit être horizontale et donc un test de Schoenfeld qui est non significatif, puisque la courbe est horizontale.

Dans tous les cas, quand on regarde les courbes du test de Schoenfeld, on a l'impression que c'est quand même horizontal. Même si c'est significatif, cela reste à peu près horizontal. C'est pour cela que je ne mettrais pas de réserve majeure en raison d'un test de Schoenfeld significatif. Je le mettrais pour beaucoup d'autres raisons, pour le fait que ce sont des comparaisons indirectes mal contrôlées et que l'on ne sait pas trop ce qu'il se passe après 24 mois et pour beaucoup d'autres raisons. Là, on se raccroche à un petit p significatif.

Ce qui m'inquiète un peu, c'est que dans les représentations des hazard ratios, ils tronquent un peu les observations. Sur l'écran, nous avons une courbe qui va jusqu'à 100 mois. Même celle où nous avons un test de Schoenfeld significatif ne va que jusqu'à 10 mois, par exemple. On ne voit pas ce qu'il se passe entre les 10 et 100 mois, et à mon avis c'est peut-être là qu'il se passe quelque chose. Quand vous regardez le test de Schoenfeld, vous voyez que la courbe est à peu près horizontale. Il y a des effets d'échelle logarithmique qui peuvent peut-être gommer un peu cela.

La courbe monte un peu, c'est pour cela que le test est significatif. Surtout, si l'on traçait une horizontale à 0, on verrait qu'à un moment, cette courbe dont la pente est légèrement positive, va repasser au-dessus de 0. Cela veut dire qu'à un moment, il doit y avoir plus de mortalité dans le groupe du traitement que dans le groupe comparateur. C'est ce qui indique qu'il y a sûrement quelque chose qui se passe en fin de suivi et que l'on maîtrise assez mal.

Moi, je le formulerais en disant que l'on contrôle assez mal ce qui se passe en fin de suivi, à 24 mois, du fait de l'aspect non comparatif direct, du fait que l'on a l'impression que l'on a des hazard ratios qui ne sont plus proportionnels à ce moment-là et que l'on contrôle mal ce qu'il se passe, plutôt qu'en disant simplement que c'est une réserve majeure parce que le test de Schoenfeld est significatif. Tel que c'est écrit, quelqu'un qui regarde la courbe peut dire « oui, le test de Schoenfeld est significatif, ce n'est pas une horizontale parfaite, mais cela ressemble quand même pas mal à une horizontale ».

Mme PARIS.- Je pense que notre chef de projet a envie de répondre.

Un Chef de Projet du SEESP.- Merci pour ton commentaire, Jacques. Avant de revenir à la survie globale, je voudrais revenir à la fin, là où nous avons la formulation de la réserve majeure. En fait, la réserve ne se fonde pas sur la critique du test de Schoenfeld. Ce n'est pas le cas où l'on observe des données en disant « le test de Shapiro-Wilk ou de Kolmogorov-Smirnov · ne vérifie pas la normalité de la distribution ». Pas du tout. La réserve majeure se fonde sur le fait que nous disons

que l'hypothèse de risques proportionnels n'est pas démontrée parce qu'il y a un conflit majeur entre le diagnostic visuel et le test statistique utilisé, notamment pour la survie globale.

C'est tout le diagnostic qui est proposé dans les recommandations aujourd'hui, par exemple dans le DSU du NICE, que l'on utilise dans le monde entier. On regarde tout le diagnostic et le test. C'est un peu comme pour la thyroïde. C'est vrai que l'on base le diagnostic sur le fait de dire que le test biologique montre qu'il y a une présence, mais il faut voir aussi les clichés des radios. Ici, on se fonde sur le diagnostic tel qu'il est proposé dans nos recommandations du guide, par rapport au mécanisme de Latimer. C'est-à-dire qu'il y a un conflit, même si c'est vrai que pour la survie sans progression le conflit n'est pas très prononcé et l'on peut se demander si le test de Schoenfeld ne montre pas des clusters montrant une certaine hétérogénéité.

En revanche, pour la survie globale, les courbes ne sont pas parallèles. Si les courbes ne sont pas parallèles, il y a une raison. Vraisemblablement qu'à la fin il y a une attrition parce que la survie est trop immature, comme le reconnaît l'industriel. Dans ce cas, l'industriel aurait pu utiliser une méthode alternative. L'industriel a reconnu qu'il pouvait utiliser une méthode alternative, parce que dans l'évaluation c'est classique. On n'a pas ce cas aujourd'hui.

Si tu veux, il y a d'un côté le conflit majeur qui ne permet pas de retenir cette hypothèse selon l'algorithme classique, et d'un autre côté, il y a la présence de modèles alternatifs que l'industriel a reconnus et dont il a dit « non, je ne veux pas les utiliser, parce que cela va créer de la complexité ». In fine, notre raisonnement n'est pas cloisonné. Ce n'est pas parce qu'un test n'est pas vérifié que l'on s'y accroche tout de suite en mentionnant le test de Schoenfeld. Un test statistique donne une idée, mais n'est pas suffisant. Il y a tout le diagnostic, notamment pour la survie. C'est à l'industriel d'expliquer, et il l'a déjà expliqué et le reconnaît, mais il n'a pas proposé de modèle alternatif pour pouvoir extrapoler les données.

Il y a donc deux choses. Il y a le conflit majeur, qui est justifié, comme vous l'observez sans aucun problème, notamment pour la survie globale. Deuxièmement, comme nous l'avons montré avec l'expression de l'industriel, il dit « je peux utiliser un modèle alternatif », mais il ne l'a pas utilisé, donc in fine l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée. Cela crée donc un problème pour l'estimation des données.

M. ORVAIN.- Oui, mais il faut le formuler autrement. On a vraiment l'impression, tel que c'est formulé actuellement, que c'est le test de Schoenfeld qui donne la solution. C'est comme si l'on avait un test de corrélation positive avec une pente pratiquement horizontale. C'est exactement la même chose. D'ailleurs, c'est exactement le même test. C'est un test d'horizontalité de la courbe, donc tu sais bien qu'il y a des choses dont on peut dire que c'est corrélé, mais avec une pente de corrélation très, très faible.

Un Chef de Projet du SEESP.- Dans la réserve, nous ne l'avons pas mentionné.

M. ORVAIN.- Ce qu'il faudrait mettre en avant, c'est que nous avons des données qui ne sont pas comparatives, avec des comparaisons indirectes dont la légitimité est assez faible, et que par ailleurs, on a du mal à prolonger les courbes du fait de la non-vérification de l'hypothèse des risques proportionnels, et là nous pouvons le signaler. C'est tout cela qui fait qu'il y a une réserve majeure. Tel que c'est écrit là, on a l'impression que c'est le test de Schoenfeld qui donne une réserve majeure.

Mme PARIS.- Je suggère que nous revenions aux conclusions, à la manière dont c'est exprimé dans le début des conclusions. C'est ce que tu veux dire, Jacques ?

M. ORVAIN.- C'est complètement attaché au test de Schoenfeld. Nous pouvons le signaler, mais il faut montrer qu'il y a tout un ensemble qui fait que nous ne croyons pas beaucoup à ce qui est proposé.

Un Chef de Projet du SEESP.- Justement, tel que c'est présenté ici il s'agit d'un PowerPoint, donc nous n'avons pas voulu mettre toute notre analyse critique. Un peu plus bas, dans l'analyse critique de la HAS, nous détaillons vraiment cette réserve majeure. Vous pouvez le constater par vous-mêmes. Cela fait presque une page, et tout ce dont vous avez parlé à l'instant figure à ce niveau-là dans l'analyse critique. Dans la conclusion nous n'avons pas voulu reprendre tous ces points, mais même en la lisant, finalement on retrouve tous ces éléments d'immaturité, etc.

Mme PARIS.- Juste pour organiser les débats, je propose que nous retournions à la conclusion. Christophe, j'ai fait l'hypothèse que ton intervention n'était pas directement liée au test de Schoenfeld, mais si c'est le cas, je te laisse parler maintenant. Sinon, nous finissons cette histoire et je te donne la parole après.

M. ORVAIN.- Quand vous mettez « les analyses économiques fondées sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie ou les années de vie gagnées sont invalidées par la réserve majeure portant sur l'absence de démonstration de l'hypothèse des risques proportionnels », c'est ce qui me gêne. Pour moi, elles sont invalidées par une réserve majeure du fait de la non-comparaison directe des données, du fait de l'immaturité des données, et du fait de la non-vérification. Si vous voulez, là on appuie trop sur le fait de cette vérification qui pourrait quand même être discutée, alors que pour moi il y a plein d'autres choses qui font qu'il y a une réserve majeure.

Un Chef de Projet du SEESP.- Après, c'est écrit clairement et noir sur blanc dans le guide, on n'applique pas des hazard ratios quand l'hypothèse des risques n'est pas vérifiée.

M. ORVAIN.- Il faudrait revoir cela du point de vue méthodologique. J'ai regardé. J'ai été sortir le test de Schoenfeld et j'ai regardé comment c'était calculé. C'est effectivement la vérification de l'horizontalité d'une droite, que nous avons ici. Quand vous voyez l'intervalle de confiance de la droite, vous voyez bien qu'elle est dans son intervalle de confiance. Je n'ai pas l'impression d'un truc qui s'envole en haut ou en bas. J'ai l'impression d'avoir affaire à une courbe horizontale qui monte un peu et qui fait que le test est positif.

Un Chef de Projet du SEESP.- Après, c'était à l'industriel de proposer.

M. ORVAIN.-

Un Chef de Projet du SEESP.- C'était possible en échange technique. Nous leur avons quand même laissé la chance de s'exprimer pendant l'échange technique, et eux-mêmes ont reconnu qu'il y avait une contradiction entre le test et les graphiques. Eux-mêmes ont admis que l'hypothèse des risques n'était pas vérifiée et qu'ils ne pouvaient pas proposer d'alternative faute de temps. L'industriel a connaissance de cela.

M. ORVAIN.- Il n'y a pas vraiment de contradiction. Si on prolonge un peu les courbes des hazard ratios vers 30 mois, on va voir que les courbes se rapprochent un peu, donc cela justifie que l'on ait une pente qui ne soit pas tout à fait horizontale. Pour moi, cela ne se contredit absolument pas. Si vous faites un test d'horizontalité d'une pente, si vous avez suffisamment de données, dès qu'elle est bien droite et un peu pentue vers le haut, vous allez avoir un test significatif, mais pour ce qui est des hazard ratios cela se rapproche un peu sur la fin. C'est tout ce que cela veut dire. Il y a peut-être un effet quadratique sur le temps qui n'a pas bien été pris en compte par le modèle. C'est tout ce que cela veut dire.

J'ai bien compris que dans votre avis il y avait beaucoup d'explications, mais il faut que toute la richesse de ces explications réapparaisse dans la conclusion et qu'il n'y ait pas que le test de Schoenfeld

Un Chef de Projet du SEESP.- Sans revenir sur les travaux et les connaissances de Jacques, encore une fois nous pouvons bien sûr améliorer et ajouter des choses, mais notre réserve ne porte pas sur les autres aspects qui ont été déjà discutés et acceptés par les autres membres du groupe de travail économique. Il y a d'autres aspects qui portaient sur les comparaisons indirectes, sur une incertitude majeure, sur d'autres aspects qui sont des réserves importantes.

Nous n'allons donc pas formuler une réserve majeure portant sur l'ensemble des insuffisances, sauf si la doctrine de la CEESP, qui sera présentée cet après-midi, nous permettait cela. Nous sommes ouverts à des améliorations, mais encore une fois, sauf erreur de ma part, nous n'avons jamais cité le test Schoenfeld. Nous savons que le test de Schoenfeld s'applique sur une tendance. Notre problème n'est pas là. Notre problème est qu'il y a un conflit qui crée un doute qui génère une incertitude.

M. ORVAIN.- [REDACTED]

Un Chef de Projet du SEESP.- Ils ne l'ont pas montré. Nous leur avons demandé.

Mme PARIS.- Je propose que nous donnions la parole à Catherine.

Mme LE GALES.- Merci beaucoup. Je pense que paradoxalement, vous êtes tous d'accord. Je dis « paradoxalement » parce que les apparences pourraient être trompeuses. Il me semble que vous êtes d'accord. Pour l'instant, je n'ai pas entendu de désaccord sur le fait qu'il y avait une réserve majeure au plan méthodologique sur ce dossier, qui est liée à toute la discussion autour de la comparaison. Il me semble que le problème est plus lié au fait de bien retranscrire cela par écrit dans le dossier, et il y a deux endroits pour le faire.

Il y a un premier endroit, qui est peut-être le plus difficile au niveau formel, qui est celui de la conclusion. Je pense que le problème que soulève Jacques est qu'il craint que par souci de concision vous ayez présenté la réserve majeure de manière tellement concise que cela puisse être lu comme ne mettant l'accent que sur un aspect. C'est cette partie qui est surlignée ici. C'est la première chose. Je me demande si cette partie surlignée est réellement nécessaire, alors qu'effectivement, vous présentez le libellé et les raisons de cette réserve majeure un peu plus haut, au-dessus de la conclusion.

Pour essayer d'avancer sur la rédaction de l'avis, puisqu'une fois de plus je pense qu'il n'y a pas de désaccord, nous verrons ce que nous mettrons dans la conclusion elle-même, où nous nous arrêterons peut-être à la réserve majeure, mais pouvons-nous nous mettre d'accord sur la manière dont la réserve majeure est présentée dans la partie « avis de la commission » ? Je me demande si nous ne pourrions pas regarder à nouveau la rédaction de la réserve majeure. Est-ce

que cette partie surlignée à l'écran rend compte de la discussion et des raisons qui nous conduisent à poser cette réserve majeure ?

M. ORVAIN.- Lorsqu'il est indiqué « la réserve majeure porte sur l'hypothèse principale justifiant l'extrapolation de la survie », c'est cela, la réserve majeure. Après, la question de la vérification de l'hypothèse doit être un tiret parmi les autres.

Mme LE GALES.- Ta proposition consisterait donc à dire « la réserve majeure porte sur l'hypothèse principale justifiant l'extrapolation de la survie », avec la parenthèse, puis, deux points, à la ligne, « la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas démontrée et montre un conflit, etc. », les autres tirets restant identiques. Nos chefs de projet ont-ils un souci par rapport à cela, ou est-ce que ce qui peut paraître comme un petit arrangement formel mais qui n'en est pas un vous convient ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Je pense que si la solution se limite à ce réarrangement, je suis d'accord à 100 %.

M. ORVAIN.- C'est vraiment pour vous protéger.

Mme LE GALES.- Je comprends parfaitement ce que tu dis, Jacques.

M. ORVAIN.- [REDACTED] il reste les autres arguments.

Mme LE GALES.- Tel que c'est libellé à présent, cela convient-il à chacun ? Sommes-nous à l'aise sur la raison pour laquelle nous posons une réserve majeure sur ce dossier ? J'ai l'impression que nous sommes d'accord, en fait.

M. ORVAIN.- Oui, ce n'est pas un désaccord de fond. Dans la conclusion générale, il suffira de reprendre la première phrase. « Il y a une réserve majeure qui porte sur les hypothèses principales de justification des extrapolations », point.

Mme LE GALES.- C'est dommage que Jérôme ne soit pas là, puisqu'il était rapporteur sur ce dossier. Malheureusement nous allons faire sans lui. Est-ce que nous résolvons l'apparente difficulté, moyennant ce qui peut n'apparaître que comme un toilettage formel mais qui à mon sens est plus que cela ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui. Pour moi, c'est un changement de bullet point, il n'y a aucun souci, au contraire. On ne change pas le fond. Il n'y a pas de souci.

Mme PARIS.- Dans la conclusion, si je comprends bien, il s'agit de reporter la phrase.

Mme LE GALES.- Nous reprendrions le début de la première phrase : « la réserve majeure porte sur l'hypothèse principale justifiant l'extrapolation de la survie. » Je pense que c'est toujours compliqué. Dans la conclusion, nous sommes obligés de présenter les choses de manière concise

et je suis assez sensible au fait que parfois la concision est difficile et ne doit pas nous mettre dans une situation d'incompréhension.

Mme PARIS.- Merci beaucoup pour l'aide à la résolution de ce problème, Catherine. C'était efficace.

Un Chef de Projet du SEESP.- Merci, Catherine.

Mme PARIS.- Christophe ?

M. ADAM.- J'avais une petite question à poser. Ce qui m'étonne, c'est qu'on sent que dans ce dossier il y a peu de données robustes. Pourtant, c'est quand même une pathologie classique. Il y a quand même des bases et ce sont des situations fréquentes. J'ai deux questions.

Finalement, a-t-on des difficultés de modélisation parce qu'il y a une forme d'incertitude clinique et beaucoup de variabilité dans la réponse, rendant difficile l'établissement d'un modèle et d'une évaluation opérationnels, ou, deuxième hypothèse, est-ce un manque de volonté de l'industriel, qui n'est pas allé jusqu'à faire l'effort de fournir les données nécessaires pour étayer son dossier ?

Mme PARIS.- Veux-tu répondre ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Cette question me rappelle une remarque très légitime et très intéressante soulevée lors du groupe de travail économique. Les membres du groupe de travail étaient très étonnés de la qualité du dossier, qui n'est pas bonne. C'est marqué dans le compte rendu du groupe de travail.

En fait, il y a deux choses. Ce dossier se fonde sur une étude mono-bras, qui vise déjà à chercher la dose optimale et un peu d'éléments sur l'efficacité du produit. Déjà, il y a une incertitude majeure que nous avons soulignée avec les rapporteurs. Dès le départ il y a une incertitude majeure parce que nous avons une étude mono-bras. Nous ne pouvons pas avoir une étude mono-bras au départ et nous attendre à une qualité considérable. Déjà, souvent, nous avons des études randomisées comparatives ou des méta-analyses, et nous avons des dossiers qui ne sont pas de bonne qualité. C'est la première chose.

Deuxièmement, pour parler un peu de l'industriel, il a profité de cette AMM conditionnelle pour revendiquer l'efficacité sur un produit parce qu'il s'est rendu compte qu'il y avait un besoin non couvert. Je pense qu'il a essayé. [REDACTED]
[REDACTED]. Je pense que l'industriel s'est positionné parce que c'était peut-être le premier qui voulait proposer un produit en monothérapie en troisième ligne et plus. Il y a donc un choix industriel.

Pour la qualité attendue, encore une fois, c'est une étude mono-bras, comme vous l'avez vu, donc même si l'industriel a une bonne volonté de tout faire, il se heurtera toujours au problème des comparaisons indirectes et au problème des données de qualité de vie, parce qu'il paraît un peu bizarre de collecter des données de qualité de vie pour un seul bras, sans comparateur, et elles n'étaient même pas collectées.

Ce n'est pas quelque chose de très surprenant compte tenu des données de ce dossier, mais qui relève aussi d'une autre attitude de l'industriel, parce qu'il y a un besoin non couvert en troisième ligne et plus. Il a tenté, avec cette AMM conditionnelle. Ce sera le cas de plus en plus dans les années prochaines et dans les mois prochains pour toutes les aires thérapeutiques où il y a un besoin non couvert et où des AMM conditionnelles seront accordées par l'EMA ou le FDA.

Mme PARIS.- C'est entendu. Jean-Claude ?

M. DUPONT.- J'ai deux remarques sur la partie analyse d'impact budgétaire, et deux petites remarques de reformulation dans la conclusion. En page 5 de l'avis, il y a les arguments de l'industriel sur l'utilisation d'une méthode d'extrapolation, dans l'alinéa qui commence par « une telle approche ». Il me semble qu'à cet endroit, nous avons un élément qui est presque de doctrine méthodologique. Du coup, je trouve la formulation peut-être un peu ambiguë. En disant « il est plus judicieux d'opter », nous sommes vraiment sur un positionnement de la CEESP à propos de ce pour quoi il convient d'opter.

En fait, de la même manière, il est dit qu'elle doit être compatible avec les recommandations de la méthode d'extrapolation, même générant une complexité technique, plutôt que de retenir une technique classique. Je trouve que cette phrase pourrait être un peu réorganisée, parce qu'il y a un positionnement méthodologique de la CEESP. Il y a à la fois un positionnement méthodologique et une réponse de l'industriel qui se fonde sur le fait que cela générerait une plus grande complexité. Je pense que ces deux éléments peuvent être distingués.

Mme PARIS.- Tu voudrais séparer la phrase en deux ?

M. DUPONT.- Peut-être. J'étais un peu gêné par le « judicieux », parce que c'est un peu appréciatif, et on pourrait le discuter. Peut-être que « il convient d'opter » est plus clair. Ensuite, il faudrait préciser « compatible avec les recommandations sur la méthode d'extrapolation », même si cela paraît un peu redondant.

Ensuite, le fait qu'elle génère une complexité technique, c'est autre chose. Il faut peut-être mettre « même générant une complexité technique, plutôt que de retenir une technique classique risquant de remettre, etc. ». Il faut peut-être effectivement faire deux phrases, une pour préciser

ce pour quoi il convient d'opter, et une pour ajouter « même si cette méthode génère une complexité technique ».

Un Chef de Projet du SEESP.- Le début de la phrase est « cet argument, proposé par l'industriel, n'est pas convaincant ». Que proposez-vous à la place de « il est plus judicieux d'opter », où l'on adopte un jugement ? Je n'ai pas très bien entendu.

M. DUPONT.- Je propose « il convient d'opter ». Pour l'instant, nous laissons de côté cette question de la complexité. « Compatible avec les recommandations sur la méthode d'extrapolation », ce n'est pas très clair. Dans la phrase originale, c'est « une méthode compatible avec les recommandations sur la méthode d'extrapolation ». Est-ce clair ? Cela ne me paraît pas très clair.

Un Chef de Projet du SEESP.- Justement, je l'ai enlevé. Je ne sais pas si vous voyez mes modifications.

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous pouvons supprimer cette phrase. Comme cela, je pense que c'est bien.

M. DUPONT.- Pouvez-vous mettre le suivi des modifications sans les marques, pour que nous puissions voir ce que le texte devient ? Pour le coup, mon point est le suivant. Il y a un positionnement méthodologique. Il est écrit « il convient d'opter pour une méthode », et là, en tant que lecteur, j'attends ce que cette méthode doit présenter comme qualités. Le fait qu'elle génère une plus grande complexité technique, c'est un autre registre. Nous pouvons éventuellement le mettre en incidente, entre virgules, mais c'est autre chose. À la base, la phrase était bancale.

Mme LE GALES.- Excusez-moi d'intervenir au débotté, mais voulons-nous faire une recommandation à portée générale ici ? C'est un peu de cela que l'on parle, ici. Quel est le message que nous voulons poser ici ?

On écrit « une telle approche n'a pas été mise en œuvre selon l'industriel car elle aurait généré une complexité supplémentaire et réduit la transparence et la flexibilité. » On rejette cet argument, et notre proposition est de dire qu'il faut avant tout retenir une méthode qui permet d'obtenir des résultats robustes. C'est cela ? En même temps, je m'interroge sur le fait de faire des recommandations au détour d'une réserve.

Un Chef de Projet du SEESP.- Pour répondre à ta question, Catherine, nous disons « il convient d'opter pour une méthode qui génère une plus grande complexité », parce que l'industriel a dit « je n'opte pas pour une méthode alternative parce qu'elle génère une plus grande complexité »

pour moi, cela va tout changer et je n'ai pas envie de tout refaire de A à Z ». C'est pour cette raison que nous rebondissons ici.

Mme LE GALES.- À ce moment-là, je suis d'accord que c'est une incidente pour dire « même si cette méthode génère une plus grande complexité technique ». Quelque part, la complexité est vraiment une incidence. On peut considérer que dans le cas particulier le fait qu'il y ait une complexité technique plus forte soit une incidence, et que ce ne serait pas un argument dominant si nous faisons une hiérarchie sur les arguments.

L'argument dominant est bien que nous voulons une méthode qui nous permette d'obtenir des résultats, des extrapolations robustes et des extrapolations robustes du modèle. Moi, je suis gênée. Après, sur la question de la complexité technique, je pense qu'il faut que nous fassions attention au fait que la complexité technique n'est pas non plus toujours une solution. Ce n'est pas parce que c'est hyper compliqué que, quand on n'a pas de données, cela génère des données. Excusez-moi d'être un peu basique.

M. DUPONT.- Dans ce cas, l'argument n'est-il pas simplement que cet argument proposé par l'industriel ne répond pas aux limites observées ? Ce serait un argument beaucoup moins technique. On ne fait pas de point de doctrine méthodologique à l'occasion du dossier.

Mme PARIS.- Je vois que Martine et Hassan ont envie d'intervenir. Est-ce à ce sujet ?

Mme BUNGENER.- C'est à ce sujet, mais c'est très rapide. Je voulais juste signaler, et répondre à Hassan, que l'on ne pouvait pas mettre dans la conclusion quelque chose sur lequel ils se fondaient par rapport à la rencontre technique, parce que le lecteur extérieur ne l'a pas et ne peut pas le comprendre. Je proposais de ne mettre que les trois premières lignes et d'arrêter, et de ne surtout pas de mettre d'argument de doctrine, a fortiori appuyé sur un argument avancé par l'industriel et qu'il peut avoir lui-même oublié ou nier à un moment. Je serais pour rester sur « ne répond pas aux limites observées », point. Voilà ce que je proposerais.

Mme PARIS.- Du coup, cela veut dire que nous supprimerions carrément le tiret ?

Mme BUNGENER.- Non. Il s'agirait d'enlever « ce n'est pas convaincant ».

Mme PARIS.- Hassan ?

M. SERRIER.- Je vais un peu dans le même sens. Le fond de ce tiret est de dire que l'industriel n'a pas voulu complexifier. Je suis d'accord avec Catherine, c'est un argument qui peut être entendu. Quand on peut faire simple, on doit faire simple. Là, ce qui pose problème, c'est qu'il aurait dû complexifier, parce qu'en l'état, ce n'est pas satisfaisant. Du coup, je serais d'avis de couper une partie. J'avais plutôt noté de couper tout le milieu. Cela donnerait « cet argument proposé par

l'industriel n'est pas convaincant [inaudible – coupure] la robustesse des extrapolations et les résultats du modèle ».

En tout cas l'idée, derrière, est simplement de dire que nous ne sommes pas d'accord avec l'argument parce qu'en l'état ce n'est pas satisfaisant et qu'il fallait donc trouver une solution. Je suis d'accord avec Catherine sur le fait qu'il faut faire attention. Il ne faut pas donner l'impression que nous voulons une complexité technique systématiquement plus importante.

Mme PARIS.- Je suis d'accord sur ce principe aussi. Catherine, veux-tu réintervenir ?

Mme LE GALES.- Non.

Mme PARIS.- Nous arrêterions-nous à « cet argument proposé par l'industriel n'est pas convaincant » ?

Mme LE GALES.- Si je peux me permettre, je trouve que « n'est pas convaincant », cela fait un peu argument d'autorité. Je préférerais presque « ne répond pas aux limites observées ».

Un Chef de Projet du SEESP.- « Ne répond pas aux limites identifiées ».

Mme LE GALES.- Que reprochons-nous à cette affaire-là ? Nous disons que dans ce cas particulier, faire un peu plus compliqué aurait permis d'obtenir des résultats robustes. C'est cela ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Il faut peut-être moins se prononcer sur la complexité et dire simplement qu'une méthode adéquate aux données dont on dispose serait plus convaincante.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je trouve que la proposition de Hassan, qui consiste à dire « cet argument proposé par l'industriel n'est pas convaincant et ne répond pas aux limites identifiées », c'est bien.

Mme LE GALES.- Il faudrait mettre les deux, alors. D'accord.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je pense.

Mme BUNGENER.- Si tu mets les deux, c'est bien.

Un Chef de Projet du SEESP.- Les deux, c'est bien. Comme cela, nous ne mettons pas simplement un argument d'autorité mais nous mettons aussi l'argument scientifique. Cela fait les deux, c'est bien. C'est bien comme cela. Merci.

Mme PARIS.- D'accord. Y avait-il autre chose ? J'ai une toute petite remarque sur une phrase plus bas dans la conclusion. « Aucune donnée de qualité de vie n'a été colligée compte tenu de l'objectif de l'essai mono-bras ». Je ne comprends pas pourquoi vous dites « compte tenu de l'objectif de l'essai ». Les objectifs des essais sont toujours les mêmes.

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est tout simplement parce que l'objectif de cette étude de phase 2, qui a priori n'a pas été mise dans le plan de développement de l'industriel comme une étude pour laquelle il revendique une efficacité confirmée, était de montrer la dose optimale. Si la dose optimale était montrée, on pouvait montrer aussi, c'est la cerise sur le gâteau, que le traitement est efficace.

Mme PARIS.- J'avais oublié que c'était une étude de dose et de phase 2. Sinon, ça va.

Un Chef de Projet du SEESP.- Si vous avez une proposition, elle sera la bienvenue.

Mme LE GALES.- Si je peux me permettre, sur ce dossier, je trouve que c'est l'un des problèmes fondamentaux que nous avons. Nous arrivons sur un dossier pour lequel le produit a démontré ce que permettait de démontrer un essai de phase 2, et il veut demander le remboursement et obtenir un prix alors que les attentes sont de montrer une efficacité comparative et de montrer une efficience. C'est la question que posait Christophe tout à l'heure. Effectivement, avec un essai de phase 2 mono-bras - ce qui est logique au stade de développement où était le produit -, il est extrêmement prématuré de vouloir entrer sur le marché, ou en tout cas de demander le remboursement et de venir négocier le prix avec le système de régulation français.

Mme PARIS.- Tout à fait.

Un Chef de Projet du SEESP.- J'ai une petite remarque. Tu as tout à fait raison, Valérie, et je rebondis. Je pense qu'il sera plus clair et plus simple de dire « aucune donnée de qualité de vie n'a été colligée », point. Si nous disons « compte tenu de l'objectif de l'essai », c'est comme si la CEESP, dans sa conclusion, donnait des éléments pour définir des objectifs. Même si c'est correct, il est peut-être plus prudent de dire « aucune donnée de qualité de vie n'a été colligée ». Je ne sais pas si vous êtes d'accord.

Mme PARIS.- En même temps, sur ce que vous aviez écrit, c'est moi qui avais oublié que c'était un objectif. Ce n'est pas tant le fait que c'était mono-bras, mais le fait que c'était une phase 2 et que l'objectif n'est pas d'observer l'efficacité. L'objectif de l'essai ne comprend pas le recueil de données sur la qualité de vie, effectivement. La formulation, comme cela, me convient.

Un Chef de Projet du SEESP.- Parfait. Merci.

Mme PARIS.- Y a-t-il d'autres commentaires ?

M. DUPONT.- J'ai peut-être un commentaire très rapide sur une partie de la rédaction dans l'analyse d'impact budgétaire. Cela concerne le deuxième paragraphe. Il est écrit « la réserve majeure porte sur la modélisation », et dans la deuxième phrase, « la structure du modèle de l'impact budgétaire n'est pas étayée (traces du modèle de l'analyse d'efficience) ». Je trouve cette parenthèse trop elliptique. De plus, en soi, ce n'est pas forcément un problème que le modèle

d'impact budgétaire comporte des traces du modèle de l'analyse d'efficience. Du coup, il faudrait peut-être clarifier ce qui est entendu.

Un Chef de Projet du SEESP.- Ce qui n'était pas clarifié, c'était de montrer clairement les traces du modèle de Markov qui ont été utilisées, mais nous pouvons supprimer cela. C'est vraiment juste une information pour donner des précisions, nous pouvons la supprimer si nécessaire.

M. DUPONT.- Le point était que les traces du modèle de Markov dans le modèle d'impact budgétaire auraient dû être plus explicitées ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui, mais nous pouvons ajouter « plus explicitées », Jean-Claude, si tu penses que c'est utile.

M. DUPONT.- Là c'est un peu compliqué, parce que nous parlons d'une réserve majeure, donc le terme « aurait pu » paraît faible. Là, il me semble que l'argument est que la structure du modèle n'est pas étayée, et dans ce cas il faut supprimer la parenthèse.

Un Chef de Projet du SEESP.- Justement, c'est ce que je te disais. Nous pouvons supprimer la parenthèse.

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est fait.

Mme PARIS.- Très bien. Pouvons-nous voter ?

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Oui, je pense que comme les modifications ont été apportées en direct, nous pouvons procéder au vote dès maintenant. Nous avons prévu un vote de l'ensemble des avis, mais il n'y a pas de raison de le repasser. Si cela vous convient, je procède au vote.

Mme PARIS.- Oui, pendant que tout le monde est là, puisque nous avons terminé les délibérations.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Avis favorable : 16 voix

Avis défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix